

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HCT G.L. 50 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 50 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 72,5 mg Lactose-Monohydrat, 0,004 mg Gelborange S (E 110) sowie weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, pfirsichfarbene, viertelbare Tabletten mit Kreuzbruchkerbe ohne Beschriftung.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antihypertonika).
- Kardiale, hepatische und renale Ödeme.

HCT G.L. wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist individuell festzulegen. Der Behandlungserfolg ist dabei stets mit einzubeziehen und die Dosierung gegebenenfalls anzupassen.

Für die Dauertherapie ist nach Möglichkeit die niedrigste Dosis zur Erhaltung der optimalen Wirkung anzustreben, insbesondere ist dies bei älteren Personen zu beachten.

Es gelten folgende Richtdosen:

Essentielle Hypertonie

Zu Behandlungsbeginn in der Regel 12,5 bis 25 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend ¼ bis ½ Tablette).

Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 1-mal täglich 12,5 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend ¼ Tablette).

Bei Bedarf kann die Dosis in Schritten von 12,5 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend ¼ Tablette) gesteigert werden und hat eine Tagesdosis von 100 mg Hydrochlorothiazid

(entsprechend 2 Tabletten) nicht zu überschreiten.

Bei unzureichender Blutdrucksenkung ist eine Kombination mit einem anderen Antihypertonikum (z.B. Beta-Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten) zu empfehlen.

Kardiale, hepatische und renale Ödeme

Zu Behandlungsbeginn in der Regel 1-mal täglich 25 bis 50 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend $\frac{1}{2}$ bis 1 Tablette).

Die Erhaltungsdosis beträgt im Normalfall 25 mg Hydrochlorothiazid täglich (entsprechend $\frac{1}{2}$ Tablette). Bei Bedarf kann die Dosis in Schritten von 25 mg gesteigert werden und hat eine Tagesdosis von 100 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend 2 Tabletten) nicht zu überschreiten. Bei unzureichender Wirkung sind weitere geeignete Arzneimittel anzuwenden

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die Therapie ist mit 12,5 mg Hydrochlorothiazid täglich (entsprechend $\frac{1}{4}$ Tablette) zu beginnen. Erhaltungsdosen von 12,5 bis 25 mg Hydrochlorothiazid täglich sind normalerweise ausreichend, jedoch kann es bei manchen Patienten nötig sein, die Dosis bis zu maximal 50 mg Hydrochlorothiazid (entsprechend 1 Tablette) täglich zu erhöhen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit reduzierter Kreatinin-Clearance ist die Dosis auf die Hälfte der Normaldosis zu reduzieren. Bei Werten kleiner als 30 ml/min muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Leberfunktionsstörungen ist Hydrochlorothiazid der Einschränkung entsprechend zu dosieren.

Patienten mit Herzerkrankungen

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann die Resorption von Hydrochlorothiazid deutlich eingeschränkt sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Hydrochlorothiazid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

HCT G.L. ist stets unzerkaut zum Frühstück oder zur ersten Mahlzeit des Tages mit Flüssigkeit einzunehmen.

Dauer der Anwendung

HCT G.L. ist zur Langzeitbehandlung geeignet. Die Dauer der Anwendung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Nach Langzeitbehandlung ist HCT G.L. ausschleichend abzusetzen.

Teilung der Tabletten

Teilung in gleiche Hälften:

Die Tablette mit der gewölbten Seite nach unten auf eine feste Unterlage legen. Die Tablette wird halbiert, indem man mit den beiden Zeigefingern auf die Bruchkerbe (Halbierungslinie) einen Druck ausübt, so dass die Tablette in 2 Bruchstücke zerbricht.

Die Tablettenhälften können weiter geteilt werden, indem die halbierten Tabletten mit beiden Zeigefingern nochmals geteilt werden.

Teilung in gleiche Viertel:

Die Tablette mit der gewölbten Seite nach unten auf eine feste Unterlage legen. Mit der Fingerkuppe wird ein Druck auf die Tablette ausgeübt, so dass die Tablette in 4 Teile zerbricht. Einzelne Tablettenteile springen nicht weg, da die Tablette während des Teilungsvorganges vom Finger bedeckt bleibt.

4.3 Gegenanzeigen

Hydrochlorothiazid darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Thiazide, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit Oligurie oder Anurie; Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serumkreatinin $> 1,8$ mg/100 ml);
- akuter Glomerulonephritis;
- Koma und Präkoma hepaticum;
- Hypotonie (< 90 mmHg systolisch);
- Bradykardie (< 50 Schläge/min);
- Hypokaliämie;
- Hyponatriämie;
- Hypovolämie;
- Hyperkalzämie;
- Gicht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte HCT G.L. abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Nierenfunktionsstörung

Bei bestehender schwerer Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min und/oder Serumkreatinin $> 1,8$ mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid unwirksam und, da die glomeruläre Filtrationsrate weiter gesenkt wird, sogar schädlich.

Störungen im Elektrolythaushalt

Während der Therapie mit Hydrochlorothiazid besteht die Gefahr des Auftretens einer Hypomagnesiämie. Als Anzeichen einer Hypomagnesiämie können allgemeine Schwäche, Reizbarkeit, Depression, Lethargie, Tremor, Arrhythmien und QT-Veränderungen auftreten. Oftmals ist eine Hypomagnesiämie auch von einer Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie begleitet.

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei

- zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen,
- koronarer Herzkrankheit,
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus (regelmäßige Kontrolle des Blutzuckers),
- Niereninsuffizienz bei einem Serumkreatinin von $1,1 - 1,8$ mg/100 ml bzw. leichter Einschränkung der Kreatinin-Clearance ($30 - 60$ ml/min),
- eingeschränkter Leberfunktion.

Die Therapie ist abubrechen bei

- therapieresistenter Entgleisung des Elektrolythaushalts,
- orthostatischen Regulationsstörungen,
- Überempfindlichkeitsreaktionen,
- ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerden,
- zentralnervösen Störungen,
- Pankreatitis,
- Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie),
- akuter Cholezystitis,
- Auftreten einer Vaskulitis,
- Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit,
- Serumkreatinin-Konzentration > 1,8 mg/100 ml bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sind über das NMSC-Risiko zu informieren, und es ist ihnen anzuraten, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sind mögliche vorbeugende Maßnahmen zu empfehlen, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z.B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sind unverzüglich zu untersuchen, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, ist die Verwendung von HCTZ zu überdenken (siehe auch Abschnitt 4.8).

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Engwinkelglaukom führen können.

Zu den Symptomen gehören das akute Einsetzen verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen, welche typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Behandlungsbeginn auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Sehverlust führen. Als Erstmaßnahme ist Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung ist bei unkontrolliertem Augeninnendruck in Betracht zu ziehen. Eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie kann ein Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms sein.

Dopingkontrollen

Die Anwendung des Arzneimittels HCT G.L. kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Allgemein

Bei chronischem Diuretika-Abusus kann ein Pseudo-Bartter-Syndrom mit der Folge von Ödemen auftreten. Die Ödeme sind Ausdruck eines Anstiegs des Renins mit der Folge eines sekundären Hyperaldosteronismus.

Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid sind die Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Calcium-Ionen), Kreatinin und Harnstoff, die Serumlipide (Cholesterin und Triglyzeride), die Harnsäure sowie der Blutzucker regelmäßig zu kontrollieren.

Während der Behandlung mit Hydrochlorothiazid haben die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme zu achten und wegen erhöhter Kaliumverluste kaliumreiche

Nahrungsmittel zu sich zu nehmen (z.B. Bananen, Gemüse, Nüsse). Die Kaliumverluste können durch gleichzeitige Therapie mit kaliumsparenden Diuretika vermindert oder verhindert werden.

Bei Patienten mit Morbus Addison sind Thiazid-Diuretika nicht anzuwenden.

Während der Therapie mit Hydrochlorothiazid kann es zu einer Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) kommen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Diese Arzneimittel enthält den Farbstoff Gelborange S (E 110). Dieser kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme wird nicht empfohlen:

- *Kaliuretische Diuretika (z.B. Furosemid), Glukokortikoide, ACTH, Carbenoxolon, Penicillin G, Salicylate, Amphotericin B, Laxanzien:*
Die gleichzeitige Einnahme von Hydrochlorothiazid kann zu verstärkten Kaliumverlusten führen.
- *Lithium:*
Die gleichzeitige Gabe von Hydrochlorothiazid führt über eine verminderte Lithiumausscheidung zu einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums.

Bei gleichzeitiger Einnahme ist Vorsicht geboten:

- *Andere Diuretika, blutdrucksenkende Arzneimittel, Beta-Rezeptoren-Blocker, Nitrate, Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren, Alkohol:*
Die antihypertensive Wirkung von Hydrochlorothiazid kann verstärkt werden.
- *ACE-Hemmer:*
Während der Behandlung mit Hydrochlorothiazid besteht bei zusätzlicher Einnahme von ACE-Hemmern zu Behandlungsbeginn das Risiko eines massiven Blutdruckabfalls sowie einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Eine Diuretikabehandlung ist daher 2-3 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem ACE-Hemmer abzusetzen, um die Möglichkeit einer Hypotonie zu Therapiebeginn zu vermindern.
- *Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika (z.B. Indometacin, Acetylsalicylsäure, Diclofenac):*
Salicylate und andere nichtsteroidale Antiphlogistika können die antihypertensive und diuretische Wirkung von Hydrochlorothiazid vermindern.
Bei hoch dosierter Salicylateinnahme kann die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem verstärkt werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit Hydrochlorothiazid eine Hypovolämie entwickeln, kann die gleichzeitige Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika ein akutes Nierenversagen auslösen.
- *Beta-Rezeptoren-Blocker:*
Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperglykämie bei gleichzeitiger Gabe von Hydrochlorothiazid und Beta-Rezeptoren-Blockern.
- *Insulin und orale Antidiabetika, harnsäuresenkende Arzneimittel, Noradrenalin, Adrenalin:*
Die Wirkung kann bei gleichzeitiger Anwendung von Hydrochlorothiazid abgeschwächt werden.
- *Herzwirksame Glykoside:*

Bei gleichzeitiger Behandlung mit herzwirksamen Glykosiden ist zu beachten, dass bei einer sich während der Therapie mit Hydrochlorothiazid entwickelnden Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Herzglykosiden erhöht ist und die Wirkungen und Nebenwirkungen der Herzglykoside entsprechend verstärkt werden.

- **Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat):**
Bei gleichzeitiger Anwendung ist mit verstärkter Knochenmarkstoxizität (insbesondere Granulozytopenie) zu rechnen.
- **Curare-artige Muskelrelaxanzien:**
Die Wirkung kann durch Hydrochlorothiazid verstärkt oder verlängert werden. Für den Fall, dass Hydrochlorothiazid vor der Anwendung Curare-artiger Muskelrelaxanzien nicht abgesetzt werden kann, muss der Anästhesist über die Behandlung mit Hydrochlorothiazid informiert werden.
- **Colestyramin oder Colestipol:**
Die gleichzeitige Anwendung vermindert die Absorption von Hydrochlorothiazid.
- **Methyldopa:**
Bei gleichzeitiger Anwendung von Methyldopa sind gelegentlich Hämolysen durch Bildung von Antikörpern beschrieben worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenie kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, ist Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht anzuwenden.

Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen ist Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, anzuwenden.

Stillzeit

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von HCT G.L. während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn HCT G.L. während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, bei Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10

Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$
Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Sialadenitis

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Thrombozytopenie, manchmal mit Purpura
Sehr selten: Leukopenie, Agranulozytose, Knochenmarkdepression und hämolytische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hypokaliämie, vor allem bei höherer Dosierung und Anstieg der Blutlipide
Gelegentlich: Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und Hyperurikämie
Selten: Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Glykosurie, Verschlechterung einer diabetischen Stoffwechsellage
Sehr selten: Hypochlorämische Alkalose

Symptome von Elektrolytstörungen können sein: Mundtrockenheit, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen und -krämpfe, Krampfanfälle, Oligurie, Hypotonie, Juckreiz, Kurzatmigkeit, Schlafstörungen und gastrointestinale Beschwerden.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Kopfschmerz, Schwindel oder Benommenheit, Schlafstörungen, Depressionen und Parästhesien

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen, besonders in den ersten Behandlungswochen
Sehr selten: Akutes Engwinkelglaukom
Nicht bekannt: Akute Myopie, Aderhauterguss

Herzerkrankungen

Selten: Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie, die durch Alkohol, Anästhetika oder Sedativa verstärkt werden kann
Sehr selten: Nekrotisierende Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: respiratorische Beschwerden einschließlich Pneumonitis und Lungenödem
Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Appetitverlust, leichte Übelkeit und Erbrechen
Selten: Abdominalbeschwerden, Verstopfung, Diarrhoe und gastrointestinale Beschwerden
Sehr selten: Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Intrahepatische Cholestase oder Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Urtikaria und andere Hautausschläge

Selten: Photosensibilisierung

Sehr selten: Epidermolysis acuta toxica, Lupus-erythematoses-ähnliche Reaktionen und Reaktivierung eines Lupus erythematoses

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Sehr selten: Interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Impotenz

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschläge, Fieber, Anaphylaxie und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Das klinische Bild bei akuter oder chronischer Überdosierung ist vom Ausmaß des Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes abhängig.

Überdosierung kann bei ausgeprägten Flüssigkeits- und Natriumverlusten zu Durst, Schwäche- und Schwindelgefühl, Muskelschmerzen und Muskelkrämpfen (z.B. Wadenkrämpfe), Kopfschmerzen, Tachykardie, Hypotonie und orthostatischen Regulationsstörungen, infolge Dehydratation und Hypovolämie zur Hämokonzentration, zu Konvulsionen, Benommenheit, Lethargie, Verwirrheitszuständen, Kreislaufkollaps und zu einem akuten Nierenversagen führen.

Infolge einer Hypokaliämie kann es zu Müdigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie, Meteorismus und Obstipation oder zu Herzrhythmusstörungen kommen. Schwere Kaliumverluste können zu einem paralytischen Ileus oder zu Bewusstseinsstörungen bis zum hypokaliämischen Koma führen.

Therapie von Intoxikationen

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Behandlung mit Hydrochlorothiazid umgehend abgesetzt werden.

Bei nur kurze Zeit zurückliegender Einnahme kann durch Maßnahmen der primären Giftelimination (induziertes Erbrechen, Magenspülung) oder resorptionsmindernde Maßnahmen (medizinische Kohle) versucht werden, die systemische Aufnahme von Hydrochlorothiazid zu vermindern.

Neben der Überwachung der Vitalparameter müssen wiederholt Kontrollen des Wasser- und Elektrolythaushalts, des Säure-Basen-Haushalts, des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen durchgeführt werden und Abweichungen gegebenenfalls korrigiert werden.

Therapeutische Maßnahmen

- Bei Hypovolämie: Volumensubstitution.
- Bei Hypokaliämie: Kaliumsubstitution.
- Bei Kreislaufkollaps: Schocklagerung, gegebenenfalls Schocktherapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Low-Ceiling-Diuretika, Thiazide, Hydrochlorothiazid
ATC-Code: C03AA03

Wirkmechanismus

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin-Derivat, das primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hydrochlorothiazid hemmt vorwiegend im distalen Tubulus die Natriumresorption, wobei maximal etwa 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden können. Das Ausmaß der Chloridausscheidung entspricht in etwa dem der Natriumausscheidung. Durch Hydrochlorothiazid nimmt auch die Kaliumausscheidung zu, die im Wesentlichen durch die Kaliumsekretion im distalen Tubulus und im Sammelrohr bestimmt wird (vermehrter Austausch zwischen Natrium- und Kalium-Ionen). Durch hohe Hydrochlorothiazid-Dosen kann Bikarbonat infolge einer Hemmung der Carboanhydratase vermehrt ausgeschieden werden, wodurch der Harn alkalisiert wird.

Durch Azidose oder Alkalose wird die saluretische bzw. diuretische Wirkung des Hydrochlorothiazids nicht wesentlich beeinflusst.

Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial geringgradig vermindert.

Während einer Langzeittherapie mit Hydrochlorothiazid wird die Kalziumausscheidung über die Nieren vermindert, so dass eine Hyperkalzämie resultieren kann.

Bei hypertensiven Patienten hat Hydrochlorothiazid einen blutdrucksenkenden Effekt, der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird u.a., dass die den Gefäßtonus mindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist.

Bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min und/oder Serumkreatinin > 1,8 mg/100 ml) ist Hydrochlorothiazid praktisch unwirksam.

Bei Patienten mit renalem und ADH-sensiblem Diabetes insipidus wirkt Hydrochlorothiazid antidiuretisch.

Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von etwa 2 Stunden nach oraler Verabreichung ein und erreicht nach etwa 4 Stunden ihr Maximum. Die Wirkdauer beträgt dosisabhängig 10 bis 12 Stunden, die antihypertensive Wirkdauer bis zu 24 Stunden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23-1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68-4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risikoorientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7-2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0-4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7-10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Applikation zu ca. 80% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die systemische Verfügbarkeit beträgt ca. 70%. Maximale Plasmaspiegel werden in der Regel nach 2 bis 5 Stunden gemessen.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Hydrochlorothiazid beträgt 64%; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

Biotransformation

Hydrochlorothiazid wird bei Gesunden zu mehr als 95% unverändert renal ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei normaler Nierenfunktion bei 6 bis 8 Stunden. Sie erhöht sich bei eingeschränkter Nierenfunktion und liegt bei terminal niereninsuffizienten Patienten bei ca. 20 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität am Tier (Hund, Ratte) zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

In vitro- und *in vivo*-Mutagenitätstests zur Induktion von Gen- und Chromosomenmutationen durch Hydrochlorothiazid verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen mit Hydrochlorothiazid wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt und zeigten keine relevante Erhöhung der Anzahl von Tumoren in den Dosisgruppen.

Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Natriumstärkeglycolat Typ A
Gelborange S (E 110)
Magnesiumstearat
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/Alu) zu 10 und 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27253

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. November 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.